



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-5-14> EDN:AKNQQC



Синдром раздраженного кишечника: внекишечная коморбидность, психологические, морфометрические и генетические предикторы вариантов течения болезни

Тихонова Т. А., Козлова И. В.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, г. Саратов, Большая Казачья ул., 112, Россия

Для цитирования: Тихонова Т. А., Козлова И. В. Синдром раздраженного кишечника: внекишечная коморбидность, психологические, морфометрические и генетические предикторы вариантов течения болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 5–14. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-5-14

Тихонова Татьяна Андреевна, к.м.н., ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

Козлова Ирина Вадимовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

✉ Для переписки:

Тихонова Татьяна Андреевна
jdipisma@mail.ru

Резюме

Цель: определить клинические, морфометрические, генетические предикторы нерефрактерного и рефрактерного вариантов течения синдрома раздраженного кишечника.

Материалы и методы: нами были обследованы 148 пациентов с нерефрактерным (41 человек) и рефрактерным (107 человек) течением синдрома раздраженного кишечника. Группу контроля составили 36 здоровых добровольцев. Проведен анализ симптомов текущего обострения заболевания, верификация коморбидной гастроэнтерологической патологии (с учетом Римских критериев-IV и рекомендаций РГА), оценка признаков психологической дезадаптации (русскоязычный четырехмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги, соматизации), фиброколоноскопия, иммуногистохимическое, морфометрическое исследование колобиоптатов, определение площади экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к мотилину и сиртуину-1, определение генотипов полиморфного маркера *rs4680* гена *COMT* методом полимеразной цепной реакции.

Результаты: интенсивность абдоминальной боли, выраженность «кишечной» симптоматики была выше при рефрактерном СРК в сравнении с нерефрактерным. Функциональная коморбидность (функциональная диспепсия, функциональное расстройство желчного пузыря) чаще встречалась при рефрактерном варианте течения заболевания, преимущественно с диареей. Показатели дистресса, депрессии, тревоги, соматизации при рефрактерном течении заболевания были выше в сравнении с нерефрактерным, существенно не различались при СРК с запором и диареей. Показатели площади экспрессии мотилин-позитивных колоноцитов были снижены при СРК с запором, повышены при СРК с диареей (максимальные изменения — при рефрактерном течении заболевания). Показатели площади экспрессии сиртуин-1-позитивных колоноцитов были снижены при СРК с диареей в сравнении с СРК с запором и с группой контроля. Обнаружены ассоциации генотипов полиморфного маркера *rs4680* гена *COMT* с рефрактерным вариантом течения СРК, а также с выраженностью абдоминального болевого синдрома и признаков психологической дезадаптации.

Заключение: для пациентов с синдромом раздраженного кишечника характерны функциональная коморбидность, признаки психологической дезадаптации, более выраженные при рефрактерном течении заболевания. Для пациентов с СРК в сравнении с группой контроля характерно изменение площади экспрессии мотилин- и сиртуин-1-позитивных колоноцитов, коррелирующее с вариантом кишечной дисфункции и максимально выраженное при рефрактерном течении заболевания. Варианты течения синдрома раздраженного кишечника ассоциированы с полиморфными маркерами *rs4680* гена фермента *COMT*.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, рефрактерность к лечению, внекишечная коморбидность, психологическая дезадаптация, мотилин, сиртуин-1, генетический полиморфизм

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-5-14>

Irritable bowel syndrome: extra-intestinal comorbidity, psychological, morphometric and genetic predictors of variants of the course of the disease

T. A. Tikhonova, I. V. Kozlova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), 112, Bolshaya Kazachya street, Saratov, Volga Federal District, 410012, Russia

For citation: T. A. Tikhonova, I. V. Kozlova Irritable bowel syndrome: extra-intestinal comorbidity, psychological, morphometric and genetic predictors of variants of the course of the disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 5–14. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-5-14

✉ *Corresponding author:*

Tatiana A. Tikhonova
jdipisma@mail.ru

Tatiana A. Tikhonova, Candidate of Medical Science, Assistant, Department of Therapy, gastroenterology and pulmonology;
ORCID: 0000–0002–0981–1083, SPIN: 4101–1360, Scopus Author ID: 57339702600

Irina V. Kozlova, Doctor of Medical Science, professor, head of the Department of Therapy, gastroenterology and pulmonology;
ORCID: 0000–0002–5056–4504, SPIN: 7995–5124, Scopus Author ID 7102626490

Summary

Purpose of the study. To determine clinical, morphometric, genetic predictors of non-refractory and refractory variants of the course of irritable bowel syndrome (IBS).

Materials and methods. We examined 148 patients with non-refractory (41 people) and refractory (107 people) the course of irritable bowel syndrome. The control group consisted of 36 healthy volunteers. The analysis of the symptoms of the current exacerbation of the disease, verification of comorbid gastroenterological pathology (taking into account the Roman criteria-IV and Russian recommendations), assessment of signs of psychological maladaptation (The Four-Dimensional Symptom Questionnaire), fibrocolonoscopy, immunohistochemical, morphometric study of colobiops, determination of the expression area of colonocytes immunopositive to motilin and sirtuin-1, determination of genotypes of polymorphic marker *rs4680* of the *COMT* gene by polymerase chain reaction.

Results. The intensity of abdominal pain, the severity of “intestinal” symptoms was higher in refractory IBS compared with non-refractory. Functional comorbidity (functional dyspepsia, functional disorder of the gallbladder) was more common in the refractory variant of the course of the disease, mainly with diarrhea. Indicators of distress, depression, anxiety, somatization in the refractory course of the disease were higher compared to non-refractory, did not differ significantly in IBS with constipation and diarrhea. The indicators of the expression area of motilin-positive colonocytes were reduced in IBS with constipation, increased in IBS with diarrhea (the maximum changes were in the refractory variant of the course of the disease). The expression area of sirtuin-1-positive colonocytes was reduced in IBS with diarrhea compared to IBS with constipation and with the control group. Associations of genotypes of the polymorphic marker *rs4680* of the *COMT* gene with a refractory variant of the course of IBS, as well as with the severity of abdominal pain syndrome and signs of psychological maladaptation were found.

Conclusion. Patients with irritable bowel syndrome are characterized by functional comorbidity, signs of psychological maladaptation, more pronounced in the refractory variant of the course of the disease.

Patients with IBS, in comparison with the control group, are characterized by a change in the expression area of motilin- and sirtuin-1-positive colonocytes, correlating with the variant of intestinal dysfunction and maximally expressed in the refractory course of the disease.

Variants of the course of irritable bowel syndrome are associated with polymorphic markers *rs4680* of the gene of the enzyme *COMT*.

Keywords. irritable bowel syndrome (IBS), refractory to treatment, extra-intestinal comorbidity, psychological maladaptation, motilin, sirtuin-1, genetic polymorphism

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Актуальность изучения синдрома раздраженного кишечника (СРК) определяется высокой распространенностью заболевания в популяции, существенными затратами на лечение, низким качеством жизни пациентов [1, 2].

Описан «синдром перекреста» функциональных заболеваний ЖКТ, приводящий к их взаимному отягощению, возрастанию частоты аффективных расстройств, снижению эффективности терапии, ухудшению социального функционирования пациентов [3, 4, 5]. Предполагается, что коморбидность СРК с другими функциональными гастроинтестинальными расстройствами обусловлена общими факторами патогенеза, к которым относятся психосоциальные детерминанты, особенности функционирования энтеральной нервной системы, полиморфные варианты некоторых генов [4–7].

Материалы и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ и проводилось в период с 2013 по 2018 гг. на базе отделения гастроэнтерологии ГУЗ ГKB № 5 города Саратова (клиническая база кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России).

Критерии включения в исследование: соответствие диагноза СРК Римским критериям IV [12], рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Ассоциации колопроктологов России [1], возраст от 18 до 45 лет, письменное добровольное информированное согласие и высокий уровень комплаентности по данным опросника Мориски – Грина [13].

Критерии исключения: пациенты в возрасте старше 45 лет, «симптомы тревоги», наличие острых и обострение хронических соматических заболеваний, опухоли, кишечные инфекции и инвазии, воспалительные заболевания, дивертикулярная болезнь кишечника, микроскопический колит, лактазодефицитная энтеропатия, аномалии развития кишечника (долихосигма, мегаколон), прием антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, антипаразитарных средств за 8 недель до включения в исследование, беременность и лактация, воспалительные заболевания органов малого таза, указание на лечение и наблюдение у психиатра, употребление в прошлом психоактивных веществ, отказ пациента от сотрудничества.

В исследование были включены 148 пациентов: 47 мужчин и 101 женщина (соотношение женщин и мужчин 2,2: 1). Средний возраст пациентов $29,89 \pm 8,43$ лет. Группу контроля составили 36 здоровых добровольцев (14 мужчин и 22 женщины), прошедших профилактическое обследование в рамках скрининга патологии ЖКТ. Средний возраст в группе контроля $25,75 \pm 4,02$ лет. Исследование проводилось одномоментно.

Популяция пациентов с СРК неоднородна [1, 8]. От 10 до 50% пациентов с СРК не отмечают эффекта от стандартной терапии, проводимой более 6 мес, несмотря на высокую приверженность к лечению, и попадают в категорию «трудных больных» с рефрактерным течением заболевания [1, 8, 9]. К предикторам рефрактерности принято относить женский пол, ухудшение социально-бытовых условий, хронический стресс, коморбидность с другими функциональными гастроинтестинальными расстройствами [1, 9, 10, 11].

Вместе с тем, не проводилось комплексного изучения клинических, генетических, морфометрических факторов в контексте рефрактерного течения СРК.

Цель исследования: определить клинические, морфометрические, генетические предикторы нерепрактерного и рефрактерного вариантов течения синдрома раздраженного кишечника.

Пациенты с СРК были разделены на 2 группы: с нерепрактерным (41 человек) и рефрактерным (107 человек) течением заболевания.

При нерепрактерном СРК общая продолжительность симптоматики в течение последнего года до настоящего обращения к врачу составила 78 (77; 89) дней (11,14 (11,00; 12,71) недели), наблюдался положительный эффект от терапии, назначенной в соответствии с федеральными стандартами и клиническими рекомендациями РГА.

При рефрактерном СРК общая продолжительность симптоматики в течение последнего года до настоящего обращения к врачу составила 187 (99; 196) дней (26,71 (14,14; 28,00) недели). Эффективность терапии, назначенной в соответствии с клиническими рекомендациями РГА, при подтвержденном диагнозе СРК и достаточной приверженности к лечению была низкой.

Проводили анализ анамнестических данных, оценивали выраженность абдоминального болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [14], паттерн стула по Бристольской шкале [15].

Верификация коморбидной гастроэнтерологической патологии (хронический гастрит с функциональной диспепсией, не ассоциированный с *Helicobacter pylori*, функциональное расстройство желчного пузыря) проводилась с учетом Римских критериев-IV и рекомендаций РГА [16, 17, 18, 19]. Приверженность к терапии изучали по опроснику Мориски-Грина [13].

Для изучения признаков психологической дезадаптации пациентов применяли русскоязычный четырехмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги, соматизации – 4ДДТС [20, 21].

Включенным в исследование пациентам была проведена фиброколоноскопия (колоноскопы «Olympus CF, type EL» и «Pentax FG-24V» (Япония) и наборы инструментов к ним), биопсия из ректосигмоидного соединения, выполнены общеморфологическое (окраска гематоксилином, эозином, световая микроскопия по общепринятой

методике), иммуногистохимические, морфометрические исследования колобиоптатов. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) было выполнено у 101 пациента с СРК и 10 лиц группы контроля. Использованы наборы Anti-motilin (PA5-76926) Th. Fi. Sc. 1: 100, 4 Anti-SIRT1 antibody [E104] (ab32441) abcam 1:150) (Великобритания) [22].

Исследование колобиоптатов проводилось в ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» (г. Санкт-Петербург).

Генотипы полиморфного маркера *rs4680* гена *СOMT* определены методом полимеразной цепной реакции в лаборатории ООО «Медицинский Ди Центр» [23]. Использовали набор «SNP-экспресс» производства ООО НПФ «Литех» (Россия): комплект реагентов для выявления полиморфизма *Val158Met* в гене *СOMT* (кат. № 01352-50) [23].

Обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2013, Statistica 6.0. Для описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (sd). Для описания количественных показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения, применялась медиана (Me) и квартили (P_{25} ; P_{75}). Для описания качественных показателей использовались частоты и доли (%) признака в выборке. Для сравнения средних

значений в независимых группах с нормальным распределением использовался непарный критерий Стьюдента. Если распределение данных хотя бы в одной группе отличалось от нормального, то для сравнения медиан использовался непарметрический критерий Манна-Уитни. При сравнении трех и более независимых групп с асимметричным распределением данных применяли критерий Краскела-Уоллиса. После обнаружения статистически значимых различий проводили попарные сравнения с использованием критерия Манна-Уитни. При сравнении независимых групп качественных, номинальных данных использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. При малом числе наблюдений (менее 5) использовался точный критерий Фишера. Для выявления взаимосвязи между количественными факторами использовался коэффициент корреляции Спирмена. Для установления наличия и уровня значимости взаимосвязи между качественными признаками проводился анализ четырехклеточных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Распределение частот генотипов и аллелей по исследованным полиморфным вариантам генов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия χ^2 . Для оценки связи между фактором риска и исходом использовали отношение шансов. Порогом статистической значимости принималась вероятность 0,1, 0,05 и 0,01 [24].

Результаты исследования и обсуждение

Нерефрактерный вариант течения СРК (СРКн) наблюдался у 41 (27,7%) пациентов. Из них 18 (43,9%) имели СРКн с диареей (СРКн-д), 23 (56,1%) пациентов – СРКн с запором (СРКн-з). Возраст пациентов с СРКн составил в среднем $28,51 \pm 5,75$ лет.

Рефрактерный вариант течения СРК (СРКр) был диагностирован у 107 (72,3%) пациентов. Из них 29 (27,1%) пациентов имели СРКр с диареей (СРКр-д), 78 (72,9%) пациентов – СРКр с запорами (СРКр-з). Средний возраст пациентов с рефрактерным СРК составил $30,43 \pm 9,26$ лет.

Возраст дебюта заболевания у пациентов с рефрактерным вариантом течения СРК составил $21,72 \pm 6,48$ лет, что значимо ниже ($p < 0,05$), чем при нерефрактерном течении заболевания ($25,88 \pm 4,23$ лет).

Симптомы текущего обострения при различных вариантах течения СРК представлены в табл. 1. «Кишечная» симптоматика при рефрактерном течении СРК была более выражена, чем при нерефрактерном.

Показатель (Me (P_{25} ; P_{75})) абдоминальной боли по ВАШ при рефрактерном СРК оценивался как умеренный болевой синдром (5 (4; 7) и был значимо выше, чем при нерефрактерном СРК (3 (3; 4) ($U=32$, $z=-5,0115$, $p=0,0000$). Интенсивность абдоминальной боли при СРКр-д (7 (5;8) была выше, чем при СРКр-з (5 (4; 7) ($U=48$, $z=-6,8496$, $p=0,0000$).

При СРКр-д стул учащался до 5 и более раз в сутки ($\chi^2 = 10,50$, $p = 0,0012$), в утренние часы, с примесью слизи, чаще отмечались тенезмы ($p = 0,0343$) и чувство неполного опорожнения кишки после

дефекации ($\chi^2 = 4,62$, $p = 0,0316$). Большинство пациентов с СРКр-з предъявляли жалобы на запоры до 5–7 суток ($p = 0,0000$), примесь слизи в кале ($\chi^2 = 8,32$, $p = 0,0089$). Тенезмы ($\chi^2 = 11,36$, $p = 0,0008$) и чувство неполного опорожнения кишки ($\chi^2 = 4,90$, $p = 0,0269$) отмечались чаще, чем при нерефрактерном течении СРК-з.

При СРК с запором преобладали типы стула 1-й (СРКр-з) и 2-й (СРКн-з) по Бристольской шкале. Для СРК с диареей были характерны типы стула 5-й (СРКн-д), 6-й (СРКр-д). Тип стула 7-й был отмечен у 8 (27,6%) пациентов с СРКр-д. Нормальные формы кала (3-й и 4-й по Бристольской шкале) с изменением кратности дефекаций и чувством неполного опорожнения кишки отметили у 10 (24,4%) пациентов с нерефрактерным вариантом течения СРК и 8 (7,5%) пациентов с рефрактерным вариантом течения заболевания.

Внекишечная коморбидность при различных вариантах течения СРК представлена на рис. 1.

Среди пациентов с рефрактерным вариантом заболевания значимо чаще встречалась коморбидность (функциональная диспепсия, функциональное расстройство желчного пузыря). СРКр-д чаще сочетался функциональной диспепсией на фоне хронического поверхностного гастрита, не ассоциированного с *Helicobacter pylori* ($\chi^2 = 9,94$, $p = 0,0016$). Полученные данные подтверждают опубликованные сведения об общности патогенеза данных расстройств, а также об особенностях течения СРК в условиях коморбидности [4, 5, 7, 11]. Частота функциональных билиарных расстройств

Клинический симптом	Вариант течения СРК			
	СРКн-д, n = 18, абс. число (%)	СРКн-з, n = 23, абс. число (%)	СРКр-д, n = 29, абс. число (%)	СРКр-з, n = 78, абс. число (%)
Частота стула				
1–4 раза в сутки	13 (72,2) *	0 (0)	7 (24,1) **	0(0)
5 и более раз в сутки	5 (27,8) *	0 (0)	22 (75,9) **	0(0)
1 раз в 3–4 дня	0 (0)	19 (82,6) *	0(0)	24 (30,8) **
1 раз в 5–7 дней	0 (0)	4 (17,4)	0(0)	54 (69,2) #
Паттерн стула по Бристольской шкале				
1	0 (0)	3 (13,0)	0 (0)	54 (69,2) **
2	0 (0)	15 (65,2)	0 (0)	19 (24,4) **
3	2 (11,0)	3 (13,0)	0 (0)	5 (6,4)
4	3 (16,7)	2 (8,8)	3 (10,3) #	0 (0)
5	10 (55,6)	0 (0)	7 (24,1) **	0 (0)
6	3 (16,7)	0 (0)	11 (38,0) #	0 (0)
7	0 (0)	0 (0)	8 (27,6) **	0 (0)
Иные «кишечные» симптомы				
Примесь слизи в кале	9 (50,0)	6 (26,0)	22 (75,9)	47 (60,3) *
Тенезмы	3 (16,7)	8 (34,8)	14 (48,3) *	57 (73,1) **
Чувство неполного опорожнения кишки	6 (33,3)	13 (56,5)	19 (65,5) *	62 (79,5) *

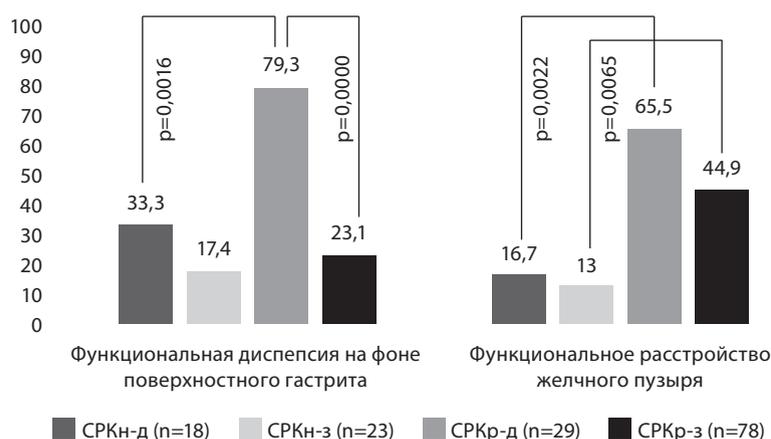


Таблица 1
Симптомы текущего обострения при различных вариантах течения СРК
Примечания:
СРКн-д – нерефрактерный СРК с диареей; СРКн-з – нерефрактерный СРК с запором; СРКр-д – рефрактерный СРК с диареей; СРКр-з – рефрактерный СРК с запором;
* различия с показателями группы нерефрактерных пациентов (p < 0,05);
различия с показателями группы рефрактерных пациентов (p < 0,05)

Table 1
Symptoms of the current exacerbation in various variants of IBS
Notes:
IBS n-d – non-refractory IBS with diarrhea; IBS n-c- non-refractory IBS with constipation; IBS r-d – refractory IBS with diarrhea; IBS r-c- refractory IBS with constipation;
* differences with the indicators of the group of non-refractory patients (p < 0.05);
differences with the indicators of the group of refractory patients (p < 0.05)

Рисунок 1.
Внекишечная коморбидность у пациентов с различными вариантами течения СРК
Примечания:
СРКн-д – нерефрактерный СРК с диареей; СРКн-з – нерефрактерный СРК с запором; СРКр-д – рефрактерный СРК с диареей; СРКр-з – рефрактерный СРК с запором.

Figure 1.
Extra-intestinal comorbidity in patients with various variants of the course of IBS
Notes:
IBS n-d – non-refractory IBS with diarrhea; IBS n-c- non-refractory IBS with constipation; IBS r-d – refractory IBS with diarrhea; IBS r-c- refractory IBS with constipation.

при СРКр-д и СРКр-з значимо не различалась ($\chi^2 = 3,60, p = 0,0576$), но была выше, чем при нерефрактерном варианте течения заболевания ($p = 0,0022, p = 0,0065$ соответственно), что также подтверждает опубликованные данные [25].

Результаты психологического тестирования с использованием опросника 4 ДДТС представлены в табл. 2.

Признаки психологической дезадаптации при рефрактерном течении заболевания были более выражены в сравнении нерефрактерным.

Показатели дистресса, депрессии, тревоги и социализации значимо не различались в группах пациентов с рефрактерным СРК с запором и диареей.

Полученные нами данные во многом схожи с опубликованными в литературе [1, 2, 11, 26].

Высокий уровень дистресса у пациентов с рефрактерным СРК может быть связан с особенно-

стью восприятия неблагоприятных социально-психологических факторов. Дистресс истощает адаптационные возможности личности, способствует развитию депрессии, тревоги. За счет повышенного уровня соматизации психологические феномены проявляются в форме кишечных и внекишечных нарушений, резистентных к проводимой терапии.

Мы не исключаем также, что многообразные соматические симптомы, частые посещения врача и госпитализации с изменением привычного уклада жизни сами по себе могут поддерживать у рефрактерных пациентов высокие показатели депрессии и тревоги.

Результаты морфометрического исследования компонентов ДЭС толстой кишки при различных вариантах СРК представлены на рис. 2, 3.

Показатели площади экспрессии мотилин-позитивных колоноцитов были снижены при

Таблица 2.

Психологические особенности пациентов с различными вариантами течения СРК

Примечания:

СРКн-д – нерефрактерный СРК с диареей; СРКн-з – нерефрактерный СРК с запором; СРКр-д – рефрактерный СРК с диареей, СРКр-з – рефрактерный СРК с запором;

* различия с показателями группы нерефрактерных пациентов ($p < 0,05$);

** различия с показателями группы рефрактерных пациентов ($p < 0,05$);

различия с показателями группы контроля ($p < 0,05$).

Table 2.

Psychological characteristics of patients with various variants of IBS

Notes:

IBS n-d – non-refractory IBS with diarrhea; IBS n-c- non-refractory IBS with constipation; IBS r-d – refractory IBS with diarrhea; IBS r-c- refractory IBS with constipation;

* differences with the indicators of the group of non-refractory patients ($p < 0,05$);

** differences with the indicators of the group of refractory patients ($p < 0,05$);

differences with the indicators of the control group ($p < 0,05$).

Показатель по шкале	СРКн-д (n = 18) Me (P _{25'} ; P _{75'})	СРКн-з (n = 23) Me (P _{25'} ; P _{75'})	СРКр-д (n = 29) Me (P _{25'} ; P _{75'})	СРКр-з (n = 78) Me (P _{25'} ; P _{75'})	Группа контроля (n=36) Me (P _{25'} ; P _{75'})
Дистресс	7 (4; 8)	7 (7; 13) *	19 (18; 23) # *	22 (13; 25) # *	7,5 (6; 9)
Депрессия	1 (0; 1)	1 (0; 3)	5 (3; 7) # *	6 (4; 7) # *	1 (1; 2)
Тревога	2 (0; 3)	3 (0; 5)	9 (8; 12) # *	8 (5; 12) # *	2 (1; 3)
Соматизация	10 (6; 12)	10 (7; 16)	23 (15;27) # *	22 (14; 25) # *	9 (4; 10)

СРК-з ($p = 0,0001$), повышены – при СРК-д ($p = 0,0001$). Максимальные изменения наблюдались при рефрактерном варианте течения заболевания ($p = 0,0001$). Выявленные особенности во многом определяются биологическими эффектами мотилина, его участием в регуляции моторики и висцеральной чувствительности [27, 28, 29].

Нами впервые были получены данные о морфометрических параметрах сиртуин-1-позитивных колоноцитов при различных вариантах СРК. Показана их связь с вариантом течения заболевания и рефрактерностью. Показатели площади экспрессии сиртуин-1-позитивных колоноцитов при СРК-д были снижены в сравнении с СРК-з и с группой контроля. Минимальные значения указанных показателей обнаружены при СРКр-д ($p = 0,0001$).

Снижение показателей оптической плотности колоноцитов, иммунопозитивных к сиртуину-1, вероятно, приводило к уменьшению противовоспалительного влияния данного пептида, способствовало персистенции воспаления минимальной степени активности при СРК с диареей [30, 31].

Обнаружены корреляционные связи площади экспрессии мотилин-позитивных колоноцитов с функциональной коморбидностью (функциональная диспепсия на фоне хронического поверхностного гастрита, не ассоциированного с *H. pylori*), выраженностью абдоминального болевого синдрома, кишечной симптоматикой, а также уровнем тревоги (по данным опросника 4 ДДТС). Данные представлены в табл. 3.

Описанные выше связи подтверждают данные литературы о влиянии мотилина на моторику ЖКТ, возникновение коморбидных заболеваний и возможном воздействии пептида на некоторые психологические реакции.

Нами впервые исследована частота генотипов однонуклеотидного полиморфизма (SNP) *rs4680* гена *COMT* при СРК (табл. 4). Распределение частот генотипов и аллелей в группах пациентов с СРК и группе контроля соответствовало равновесию Харди – Вайнберга [32].

Частота встречаемости генотипов среди пациентов с нерефрактерным течением СРК не отличалась от группы контроля ($p < 0,05$). Вместе с тем, при СРКн-з аллель *Met* и генотип *Met/Met* встречались чаще в сравнении с группой контроля, при СРКн-д чаще обнаруживалась аллель *Val* и генотип *Val/Val*, однако значимость данных результатов была невысокой ($p < 0,5$).

Обнаружили ассоциацию гомозиготного генотипа *Val/Val* с СРКр-д. Аллель *Val* при СРКр-д

встречалась чаще, чем в группе контроля ($p < 0,1$). Гомозиготность по аллели *Met* чаще наблюдалась при СРКр-з в сравнении с группой контроля. Носителей гетерозиготного генотипа *Val/Met* среди пациентов с рефрактерным течением СРК было значимо меньше, чем в группе контроля. Вероятно, генотип *Val/Val* ассоциирован с развитием рефрактерного СРК с диареей, генотип *Met/Met* – с рефрактерным СРК с запором ($p < 0,05$).

Вместе с тем, в группе пациентов с СРКр-з зарегистрированы выраженные изменения по результатам психологического тестирования. Известно, что мутантная аллель *Met* полиморфизма *rs4680* гена *COMT* снижает активность данного фермента, что может способствовать накоплению дофамина в префронтальной коре головного мозга, оказывая влияние на некоторые эмоциональные особенности и модулируя болевые ощущения [33, 34]. Можно предположить, что высокий уровень агрессии, вины у пациентов с СРКр-з в определенной степени генетически детерминирован. Описано, что гомозиготные носители мутантной аллели (*Met/Met*) склонны подавлять агрессивные тенденции и проявлять аутоагрессию [35, 36]. Очевидно, данная особенность может провоцировать рефрактерное течение СРК.

В табл. 5 представлены ассоциации полиморфного маркера *rs4680* гена *COMT* с признаками психологической дезадаптации и выраженности абдоминальной боли по ВАШ у пациентов.

Между носителями различных генотипов полиморфизма *rs4680* гена *COMT* выявлены значимые различия по уровню депрессии, тревоги, выраженности абдоминальной боли, что не противоречит данным литературы [35].

Нами изучены ассоциации полиморфизма *rs4680* гена *COMT* с характеристиками диффузной эндокринной системы при СРК. Результаты представлены в табл. 6.

По показателям площади экспрессии мотилин-позитивных клеток толстой кишки обнаружены значимые различия между носителями различных генотипов полиморфизма *rs4680* гена *COMT*.

На основании полученных результатов можно предположить, что особенности диффузной эндокринной системы при СРК в определенной степени обусловлены генетически.

Полученные результаты генетического анализа требуют дальнейших исследований, т.к. вероятность проявления эффектов гена зависит от разнообразных межгенных и ген-средовых взаимодействий.

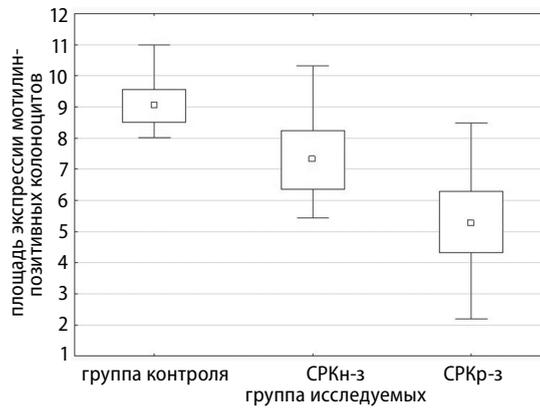
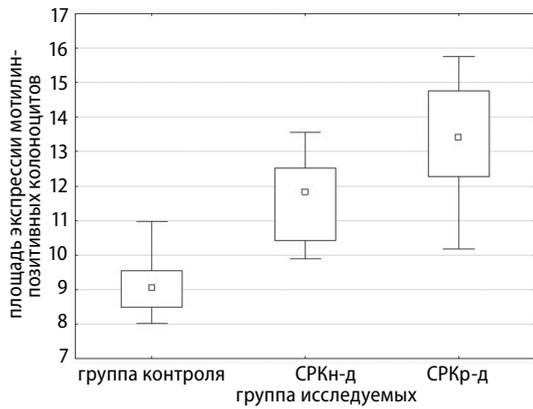


Рисунок 2. Площадь экспрессии колоноцитов, иммуно-позитивных к мотилину, при различных вариантах течения СРК

Figure 2. The expression area of colonocytes immunopositive to motilin in different variants of IBS

Примечания:

СРКн-д – нерефрактерный СРК с диареей; СРКн-з – нерефрактерный СРК с запором; СРКр-д – рефрактерный СРК с диареей; СРКр-з – рефрактерный СРК с запором, □ – медиана, □ – P₂₅-P₇₅, I – минимальное, максимальное значения.

Notes:

IBS n-d – non-refractory IBS with diarrhea; IBS n-c- non-refractory IBS with constipation; IBS r-d – refractory IBS with diarrhea; IBS r-c- refractory IBS with constipation, □ – median, □ – P₂₅-P₇₅, I – minimum, maximum values

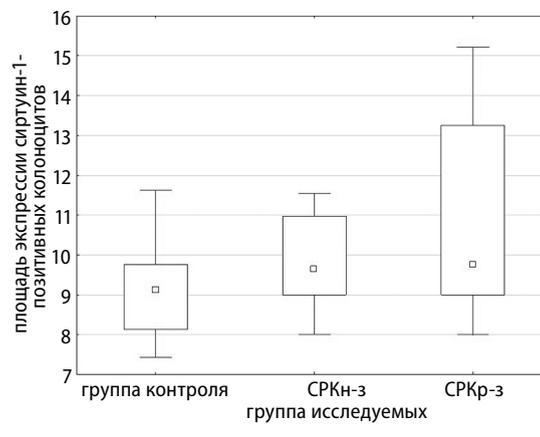
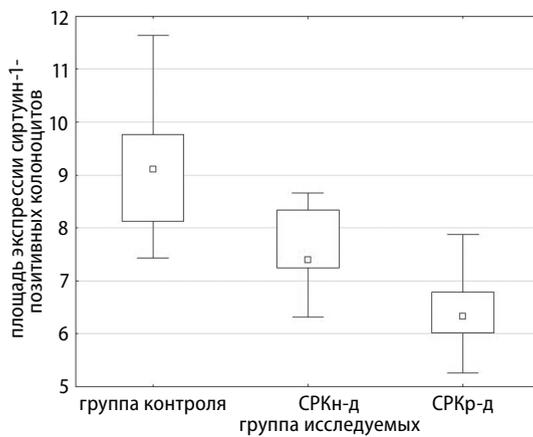


Рисунок 3. Площадь экспрессии колоноцитов, иммуно-позитивных к сиртуину-1, при различных вариантах течения СРК

Figure 3. The expression area of colonocytes immunopositive to sirtuin-1 in different variants of the course of IBS

Примечания:

СРКн-д – нерефрактерный СРК с диареей; СРКн-з – нерефрактерный СРК с запором; СРКр-д – рефрактерный СРК с диареей; СРКр-з – рефрактерный СРК с запором, □ – медиана, □ – P₂₅-P₇₅, I – минимальное, максимальное значения

Notes:

IBS n-d – non-refractory IBS with diarrhea; IBS n-c- non-refractory IBS with constipation; IBS r-d – refractory IBS with diarrhea; IBS r-c- refractory IBS with constipation, □ – median, □ – P₂₅-P₇₅, I – minimum, maximum values

Факторы	Площадь экспрессии мотилин-позитивных колоноцитов (M±sd)	
	r	p
Выраженность боли по ВАШ (Me (P ₂₅ ; P ₇₅))	0,1992*	0,0458
Функциональная диспепсия	0,6323*	0,0000
Стул 4–5 раз в сутки	0,6629*	0,0000
Уровень тревоги (Me (P ₂₅ ; P ₇₅))	0,6625*	0,0000

Таблица 3 Корреляционные связи площади экспрессии мотилин-позитивных колоноцитов с некоторыми клиническими и психологическими особенностями пациентов с СРК

Table 3. Correlations of the expression area of motilin-positive colonocytes with some clinical and psychological characteristics of patients with IBS

Примечание:

r – коэффициент корреляции Спирмена; * значимость связи признаков (p <0,05)

Note:

r is the Spearman correlation coefficient; * significance of the association of signs (p <0.05)

Таблица 4.

Генотипы и аллели однонуклеотидного полиморфизма *rs4680* гена *COMT* при различных вариантах синдрома раздраженного кишечника

SNP	Генотипы	СРКн-д абс. число (%) n = 18	χ^2 (p) (df = 1)	СРКн-з абс. число (%) n = 23	χ^2 (p) (df = 1)	СРКр-д абс. число (%) n = 29	χ^2 (p) (df = 1)	СРКр-з абс. число (%) n = 78	χ^2 (p) (df = 1)	Группа контроля абс. число (%) n = 36
COMT Val158Met										
	Val158Val	6 (33,3)	0,77 (0,3798)	4 (17,4)	0,20 (0,6530)	14 (48,3) #	4,87 (0,0273)	19 (24,4)	0,06 (0,8030)	8 (22,2)
	Met158Met	4 (22,2)	0,05 (0,8219)	10 (43,5)	2,19 (0,1385)	5 (17,2)	0,57 (0,4494)	39 (50,0) #	6,32 (0,0120)	9 (25)
<i>rs4680</i>	Val158Met	8 (44,5)	0,33 (0,5637)	9 (39,1)	1,05 (0,3059)	10 (34,5) #	2,18 (0,1402)	20 (25,6) #	8,06 (0,0045)	19 (52,8)
Аллели										
	158Val	20 (55,6)	0,46 (0,4962)	17 (37,0)	2,36 (0,1249)	38 (65,5)	3,73 (0,0535)	58 (37,2)	2,67 (0,1026)	35 (47,2)
	158 Met	16 (44,4)	0,46 (0,4962)	29 (63,0)	2,36 (0,1249)	20 (34,5)	3,73 (0,0535)	98 (62,8)	2,67 (0,1026)	37 (52,8)

Примечания:

СРКн-д – нерезрактерный СРК с диареей; СРКн-з – нерезрактерный СРК с запором; СРКр-д – резрактерный СРК с диареей; СРКр-з – резрактерный СРК с запором; # различия с показателями группы контроля (p≤0,05)

Notes:

IBS n-d – non-refractory IBS with diarrhea; IBS n-c- non-refractory IBS with constipation; IBS r-d – refractory IBS with diarrhea; IBS r-c- refractory IBS with constipation; # differences with the indicators of the control group (p≤0,05)

Таблица 5.

Показатели опросника 4 ДДТС и выраженности абдоминальной боли по ВАШ у пациентов с СРК в сопоставлении с вариантами генотипов полиморфизма *rs4680* гена *COMT*

Примечание:

* уровень значимости p<0,05

Table 5.

Indicators of the 4DSQ and the severity of abdominal pain according to VAS in patients with IBS in comparison with variants of the *rs4680* single nucleotide polymorphism genotypes of the *COMT* gene

Note:

* significance level p<0.05

Показатели психологических тестов	Генотипы полиморфного маркера <i>rs4680</i> гена <i>COMT</i>			Критерий Краскела-Уоллиса	
	Val158Val	Met158Met	Val158Met	H (2; 148)	p
Дистресс Ме (P ₂₅ ; P ₇₅)	13 (7;14)	12 (7;14)	11 (7;14)	2,2463	0,3253
Депрессия Ме (P ₂₅ ; P ₇₅)	4 (1;4)	4 (3;5)	3 (1;4)	7,0498*	0,0295
Тревога Ме (P ₂₅ ; P ₇₅)	8 (4;8,5)	8,5 (5,5;12)	8 (5;9)	11,5442*	0,0031
Соматизация Ме (P ₂₅ ; P ₇₅)	16 (12;23)	17,5 (14;23)	15 (12;22)	0,8705	0,6471
Выраженность абдоминального болевоего синдрома Ме (P ₂₅ ; P ₇₅)	6 (5;7)	4 (2;5)	4 (2;4)	66,7537*	0,0000

Таблица 6.

Показатели компонентов диффузной эндокринной системы у пациентов с СРК в сопоставлении с генотипами полиморфного маркера *rs4680* гена *COMT*

Примечание:

* уровень значимости p <0,05

Table 6.

Indicators of components of the diffuse endocrine system in patients with IBS in comparison with genotypes of the single nucleotide polymorphism *rs4680* of the *COMT* gene

Note:

*significance level p<0.05

Показатели компонентов диффузной эндокринной системы	Генотипы полиморфного маркера <i>rs4680</i> гена <i>COMT</i>			Критерий Краскела-Уоллиса	
	Val158Val	Met158Met	Val158Met	H (2; 101)	p
Площадь экспрессии мотилин-позитивных колоноцитов (M±sd)	9,46±3,5728	5,715 (4,357; 7,335)	8,69±3,4129	16,57*	0,0003

Заключение

1. Для пациентов с различными вариантами течения синдрома раздраженного кишечника характерны клиничко-анамнестические особенности. Для резрактерного варианта заболевания характерны: дебют в возрасте 21,72 ± 6,48 года, умеренная интенсивность абдоминальной боли (5 (4; 7) баллов), внекишечная коморбидность с функциональной диспепсией, функциональным расстройством желчного пузыря у 58,9%

пациентов. При нерезрактерном варианте: дебют заболевания в возрасте 25,88 ± 4,23 лет, низкая интенсивность абдоминальной боли (3 (3; 4) балла), функциональная коморбидность в 34,1% случаев.

2. Для пациентов с синдромом раздраженного кишечника характерна психологическая дезадаптация. При резрактерном течении заболевания (как с запором, так и с диареей) показатели

дистресса, депрессии, тревоги и соматизации были выше, чем при нерефрактерном СРК и в группе контроля. При нерефрактерном варианте заболевания с запором показатели дистресса (7 (7; 13)), соматизации (10 (7; 16)), вины (4 (3; 5)) находились в пределах референсных значений, но были выше в сравнении с группой контроля и нерефрактерным вариантом с диареей.

3. При синдроме раздраженного кишечника изменена площадь экспрессии колоноцитов, иммунопозитивных к мотилину и сиртуину-1. Показатели площади экспрессии

мотилин-позитивных колоноцитов коррелируют с вариантом кишечной дисфункции и максимально выражены при рефрактерном течении заболевания. Показатели площади экспрессии сиртуин-1-позитивных колоноцитов при синдроме раздраженного кишечника с диареей снижены в сравнении с вариантом заболевания с запором и в группе контроля и минимальны при рефрактерном варианте заболевания с диареей.

4. Варианты течения синдрома раздраженного кишечника ассоциированы с полиморфным маркером *rs4680* гена фермента *COMT*

Литература | References

1. Russian Gastroenterological Association–Association of Coloproctologists of Russia. Clinical guidelines “irritable bowel syndrome. 2021. Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-sindrom-razdrzhennogo-kishechnika-utv-minzdravom-rossii/> Access: 05.12.2021. (in Russ.)
Клинические рекомендации «Синдром раздраженного кишечника» (утверждено Минздравом России, Российской гастроэнтерологической ассоциацией, Ассоциацией колопроктологов России, год утверждения 2021)
2. Tikhonova T. A., Kozlova I. V., Fedotov E. A. Genetic and psychological prerequisites for development of refractory variant of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2): 68–74. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658ecg-162–2–68–74
Тихонова Т. А., Козлова И. В., Федотов Э. А. Генетические и психологические предпосылки к возникновению рефрактерного варианта синдрома раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 162 (2):68–74. DOI: 10.31146/1682–8658ecg-162–2–68–74
3. Barberio B., Yiannakou Y., Houghton L. A., et al. Overlap of Rome IV Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia and Effect on Natural History: A Longitudinal Follow-Up Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2): e89–e101. doi: 10.1016/j.cgh.2021.04.011
4. Wang C., Fang X. Inflammation and Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(2):153–164. doi: 10.5056/jnm20175
5. von Wulffen M., Talley N. J., Hammer J., et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–486. doi: 10.1007/s10620–018–5343–6
6. de Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M., et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(6): 639–648. doi: 10.20524/aog.2018.0314
7. Lee J.Y., Kim N., Park J.H., et al. Sex and Gender Differences in Overlap Syndrome of Functional Gastrointestinal Disorder and Effect of Genetic Polymorphisms in South Korea: A Long-term Follow-up Study. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022;28(1):145–158. doi: 10.5056/jnm21047
8. Peng W.Y., Ye K., Qin D., et al. Searching for a Definition of Refractory Irritable Bowel Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2021;30(4): 495–505. doi: 10.15403/jgld-3952
9. Vanuytsel T., Tack J. F., Boeckxstaens G. E. Treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*. 2014;49(8):1193–205. doi: 10.1007/s00535–014–0966–7
10. Radu M., Moldovan R., Pinte S., et al. Predictors of outcome in cognitive and behavioural interventions for irritable bowel syndrome. A meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):257–263. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.273.bab
11. Weerts Z.Z.R.M., Vork L., Mujagic Z., et al. Reduction in IBS symptom severity is not paralleled by improvement in quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(8): e13629. doi: 10.1111/nmo.13629
12. Drossman D. A. Improving the Treatment of Irritable Bowel Syndrome With the Rome IV Multidimensional Clinical Profile. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2017;13(11): 694–696. PMID: 29230149; PMCID: PMC5717885.
13. Morisky D.E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650–198601000–00007
14. Williamson A., Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(7):798–804. doi: 10.1111/j.1365–2702.2005.01121.x
15. Blake M.R., Raker J. M., Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(7):693–703. doi: 10.1111/apt.13746
16. Van den Houde K., Carbone F., Goelen N., et al. Effects of Rome IV Definitions of Functional Dyspepsia Subgroups in Secondary Care. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(8):1620–1626. doi: 10.1016/j.cgh.2020.06.043
17. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Sheptulin A. A., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–1–50–61
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шептулин А. А., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):50–61. doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–1–50–61
18. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Shulpekova Yu.O., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*.

- 2018; 28(3):63–80 (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шульпекова Ю. О., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(3):63–80. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
19. Tack J., Drossman D. A. What's new in Rome IV? *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(9). e13053. doi: 10.1111/nmo.13053
 20. Terluin B., Smits N., Brouwers E. P., et al. The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) in the general population: scale structure, reliability, measurement invariance and normative data: a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14(1):130. doi: 10.1186/s12955-016-0533-4
 21. Arnautov V. S., Reyhart D. V., Smulevich A. B., et al. The linguistic validation of Russian version of Dutch four-dimensional symptoms questionnaire (4DSQ) for assessing distress, depression, anxiety and somatization in patients with borderline psychosomatic disorders. *BMC Res Notes.* 2015;8:770. doi: 10.1186/s13104-015-1766-8
 22. Sjölund K., Sandén G., Håkanson R., et al. Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study. *Gastroenterology.* 1983;85(5): 1120–30
 23. Green M. R., Sambrook J. Long and Accurate Polymerase Chain Reaction (LA PCR). *Cold Spring Harb Protoc.* 2019;2019(3). doi: 10.1101/pdb.prot095158
 24. Yuan I., Topjian A. A., Kurth C. D., et al. Guide to the statistical analysis plan. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(3): 237–242. doi: 10.1111/pan.13576
 25. Milinić N., Filipovic B., Lukić T., et al. Ultrasonography analysis of gallbladder motility in patients with functional dyspepsia. *Eur J Intern Med.* 2014;25(2):156–9. doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.699
 26. Dobbin A., Dobbin J., Ross S. C., et al. Randomised controlled trial of brief intervention with biofeedback and hypnotherapy in patients with refractory irritable bowel syndrome. *J R Coll Physicians Edinb.* 2013;43(1): 15–23. doi: 10.4997/JRCPE.2013.104
 27. Kitazawa T., Kaiya H. Motilin Comparative Study: Structure, Distribution, Receptors, and Gastrointestinal Motility. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:700884. doi: 10.3389/fendo.2021.700884
 28. Al-Missri M.Z., Jialal I. Physiology, Motilin. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; PMID: 31424893.
 29. Singaram K., Gold-Smith F.D., Petrov M. S. Motilin: a panoply of communications between the gut, brain, and pancreas. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(2): 103–111. doi: 10.1080/17474124.2020.1718492
 30. Devi K., Singh N., Jaggi A.S. Dual role of sirtuin 1 in inflammatory bowel disease. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2020;42(5): 385–391. doi: 10.1080/08923973.2020.1790595
 31. Singh V., Ubaid S. Role of Silent Information Regulator 1 (SIRT1) in Regulating Oxidative Stress and Inflammation. *Inflammation.* 2020;43(5): 1589–1598. doi: 10.1007/s10753-020-01242-9
 32. Salanti G., Amountza G., Ntzani E. E., et al. Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power. *Eur J Hum Genet.* 2005;13(7):840–8. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201410
 33. Fernández-de-Las-Peñas C., Ambite-Quesada S., Florencio L. L., et al. Catechol-O-Methyltransferase Val158Met Polymorphism Is Associated with Anxiety, Depression, and Widespread Pressure Pain Sensitivity in Women with Chronic, but Not Episodic, Migraine. *Pain Med.* 2019;20(7): 1409–1417. doi: 10.1093/pm/pny237
 34. Hooten W. M., Biernacka J. M., O'Brien T.G., et al. Associations of catechol-O-methyltransferase (rs4680) single nucleotide polymorphisms with opioid use and dose among adults with chronic pain. *Pain.* 2019;160(1): 263–268. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001400
 35. Wang M., Chen P., Li H., et al. Catechol-O-Methyltransferase Gene Val158Met Polymorphism Moderates the Effect of Social Exclusion and Inclusion on Aggression in Men: Findings From a Mixed Experimental Design. *Front Psychol.* 2021;11:622914. doi: 10.3389/fpsyg.2020.622914
 36. Hygen B. W., Belsky J., Stenseng F., et al. Child exposure to serious life events, COMT, and aggression: Testing differential susceptibility theory. *Dev Psychol.* 2015;51(8):1098–104. doi: 10.1037/dev0000020